

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/063172 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/84

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000054

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2004 (07.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 01 105.6 9. Januar 2003 (09.01.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): CHEMISCH-PHARMAZEU TISCHES LABOR
ROLF SACHSE GMBH [DE/DE]; Stieffring 14, 13627
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SACHSE, Rolf
[DE/DE]; Hainbuchenstrasse 22, 13465 Berlin (DE).

(74) Anwalt: EFFERT, BRESSEL UND KOLLEGEN;
Radickestrasse 48, 12489 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

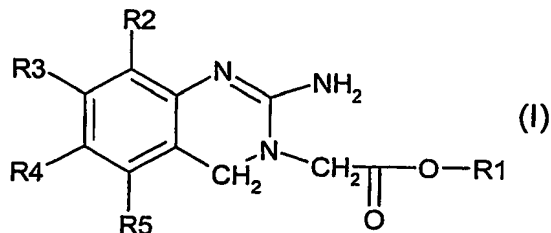
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF 2-AMINO-2H-QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR PRODUCING THERAPEUTIC AGENTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-AMINO-2H-CHINAZOLIN-DERIVATEN ZUR HERSTELLUNG VON THERA-
PEUTISCHEN MITTELN



(57) Abstract: The invention relates to the use of 2-amino-2H-quina-
zoline derivatives of general chemical formula (I), wherein R1 repre-
sents an alkyl group having 1 - 5 carbon atoms and R2, R3, R4 and R5
independently represent a chlorine or hydrogen atom, in addition to
the pharmaceutically compatible salts thereof for producing therapeu-
tic agents for treating myeloproliferative diseases, high blood pressure
and bronchodilation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von
2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten der allgemeinen chemischen Formel (I), worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 - 5 Kohlenstoff-Ato-
men und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, sowie von deren pharma-
zeutisch verträglichen Salzen zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen,
Bluthochdruck und Bronchodilation.

WO 2004/063172 A1

VERWENDUNG VON 2-AMINO-2H-CHINAZOLIN-DERIVATEN ZUR HERSTELLUNG VON
THERAPEUTISCHEN MITTELN

5 Beschreibung:

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und Bronchodilation.

Myeloproliferative Erkrankungen gehören zu den Erkrankungen, welche das Knochenmark betreffen. Das gemeinsame Merkmal der myeloproliferativen Erkrankungen ist eine selbstständige Vermehrung aller Blutzellen des Knochenmarks (rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen). Zu ihnen gehören unter anderen die Polycythämia vera und essentielle Thrombozythämie. Erstere kann durch Thrombozytosen mit wechselndem Ausmaß begleitet sein.

Thrombozythämie ist eine bösartige Erkrankung des Knochenmarks, die durch eine erhöhte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut gekennzeichnet ist. Die Ursache für die Thrombozythämie ist ein Defekt der Stammzelle der Blutbildung, die der Ursprung aller Blutzellen ist und im Knochenmark gebildet wird. Die großen Vorläuferzellen der Thrombozyten sind die Megakaryozyten, welche bei der Thrombozythämie in starkem Maße gebildet werden. Beim Platzen eines einzigen Megakaryozyten werden mehrere tausend kernlose Blutplättchen freigesetzt. Bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, wie der essentiellen Thrombozythämie, wird daher neben anderen die Verbindung 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo-[2,1-b]-chinazolin-2-[3H]-on eingesetzt, besser bekannt unter dem Namen Anagrelid (vorzugsweise als Hydrochlorid verwendet) (z.B.: Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis (Silverstein, M.N. et al. *N Engl J Med* (1988) 318(20): 1292-4). Anagrelid ist eine Substanz, die sich durch eine selektive thrombozyten-senkende Wirkung auszeichnet, beispielsweise beschrieben von Lindley et al. (Anagrelide: a novel agent for the treatment of myeloproliferative disorders. Pescatore SL, Lindley C *Expert Opin Pharmacother* (2000) 1(3): 537-46).

Die Gabe von beispielsweise 3 mg/Tag verursacht nach einer Woche einen Thrombozytenabfall um 50 Prozent, wobei Anagrelid über einen noch unbekannten Hemmeffekt in die Megakaryozytopoese eingreifen soll.

5

Andere Wirkungen von Anagrelid sind in US-A-3,932,407 und US-A-4,146,718 beschrieben, so bei der Verwendung als Blutplättchen anti-aggregatives oder blutdrucksenkendes Mittel und bei der Behandlung zur Bronchodilation. In US-A-4,146,718 wird auch eine Blutplättchen anti-aggregative Wirkung von Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid erwähnt.

10

Die Verbindung 6,7-Dichlor-1,5-dihydroimidazo-[2,1-b]-chinazolin-2-[3H]-on und deren Herstellung wurden erstmalig in US-A-3,932,407 beschrieben, worin eine Syntheseroute unter Verwendung von Phosphoroxychlorid via einer Anagrelidvorstufe, z.B. einem 2-Chloro-2H-chinazolin-Derivat, beschrieben wird, welche anschließend zur Anagrelid-Base, einer in Wasser schwerlöslichen Verbindung, zyklisiert wird. Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit werden solche Wirkstoffe in Salze umgewandelt, da sie oftmals nur in dieser Form vom Körper aufgenommen werden können. Der verwendete Syntheseweg zum Anagrelid wurde seitdem in einigen anderen Druckschriften bezüglich bestimmter Zwischenstufen modifiziert.

15

20

In „The Organic Chemistry of Drug Synthesis“ (D. Lednicher und L.A. Mitscher, Wiley-Interscience; 1 edition (November 29, 1984) Vol. 3, S. 244, ISBN: 0471092509) wird eine Syntheseroute beschrieben, welche im Gegensatz zu US-A-3,932,407 mit einer 2,3-Dichlor-6-Nitrobenzylchlorid-Verbindung startet. Nach Alkylierung führt die Reduktion der Nitrogruppe zu einem Anilinderivat. Dieses wird zu einem Cyanamid umgesetzt, welches unter Freisetzung von Blausäure zum Chinazolin und weiter zum Anagrelid umgesetzt wird.

25

In US-A-4,146,718 und US-A-5,801,245 wird die vorherige Verwendung der gesundheitlich bedenklichen Verbindung Phosphoroxychlorid umgangen durch die Bereitstellung eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates, welches anschließend in wasserfreiem Ethanol mit einer organischen Base unter mehrstündigem Rückflussskochen zur Anagrelid-Base umgesetzt wird.

30

US-A-5,391,737 beschreibt eine thermische Zyklisierung in einem salzsauren Medium zur Anagrelid-Base über ein Cyano-haltiges Chinazolin-Derivat.

- 5 In US-6,388,073 B1 ist ein alternativer Syntheseweg zur Herstellung von Anagrelid via 2,3-Dichlorbenzaldehyd als Ausgangsstoff offenbart. Diese alternative Syntheseroute führt ebenfalls zur bekannten Anagrelid-Vorstufe eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates, welches anschließend bei Raumtemperatur im Wässrigen unter Verwendung einer organischen Base zyklisiert wird.

10

Allen Verfahren ist gemein, dass die Anagrelid-Base nach deren Erhalt gereinigt und anschließend in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt werden muss. Organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin, müssen vollständig abgetrennt werden, da es sich hier um stark gesundheitsschädliche Verbindungen handelt.

- 15 Ebenfalls ist die Überführung in das Salz ein sehr sensibler Schritt. Er führt systembedingt zu einer beginnenden sauren Hydrolyse des Lactam-Ringes des Anagrelids, die als nachteilig angesehen wird. Diese Hydrolyse findet auch nach Trocknung des Produktes weiterhin statt, was die Langzeitstabilität des Wirkstoffes negativ beeinflusst.

20

Die Inzidenz, an Polycythämia vera oder essentieller Thrombozythämie zu erkranken, liegt bei 0,5-1 auf 100.000 Individuen und Jahr. Polycythämia vera und essentielle Thrombozythämie gehören zu den relativ selten vorkommenden Krankheiten und werden daher auch als "Orphan diseases" bezeichnet. Auf Grund der begrenzten

25 Anzahl potenzieller Patienten rechnet sich die Entwicklung spezifisch wirkender Arzneistoffe für Orphan diseases ökonomisch gar nicht. Sie sind gekennzeichnet durch hohe Entwicklungskosten bei gleichzeitig geringem Absatz. Die zudem hohen Produktionskosten von Anagrelid liegen oftmals in einer großen Anzahl von Synthesezwischenprodukten begründet, die mit mehr oder weniger geringen Ausbeuten hergestellt werden, wobei sich die Ausbeuten durch die Aufreinigungsschritte weiter verringern. Die Langzeitstabilität von Anagrelid wird zudem negativ beeinflusst durch

30 die Notwendigkeit, diese Verbindung wegen der geringen Wasserlöslichkeit von Anagrelid-Base als pharmazeutisch verträgliches Hydrat-Hydrochlorid-Salz herzustellen, so dass es aufgrund der darin enthaltenen Chlorwasserstoffsäure und des

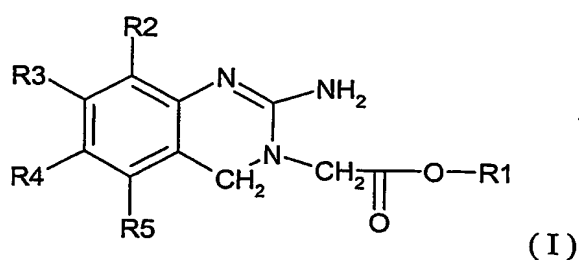
Hydrat-Wassers zu einer langsam vorschreitenden Hydrolyse des Lactam-Ringes kommt.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht daher in der Bereitstellung eines neuen Wirkstoffes zur Behandlung myeloproliferativer Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation, wobei der Wirkstoff einfacher, preiswerter und in Bezug auf die Anforderungen an die Umweltverträglichkeit und die Produktionsbedingungen verträglich herstellbar sein soll. Ebenfalls soll das Problem der begrenzten Lagerzeitstabilität von Anagrelid aufgrund von Hydrolyse vermieden werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch die Verwendung von 2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten der allgemeinen Formel I und von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation gemäß dem Anspruch 1.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate weisen folgende allgemeine chemische Formel I auf.



Darin sind R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom. Die Alkylgruppen können geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 - 5 Kohlenstoff-Atomen sein, umfassend Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sek-Pentyl, tert-Pentyl und neo-Pentyl. Bevorzugt sind Verbindungen, in denen R1 Methyl oder Ethyl ist. Weiter bevorzugt sind Verbindungen, in denen mindestens zwei Reste von R2, R3, R4 und R5 jeweils Chlor-Atome bedeuten. Besonders bevorzugt sind

Verbindungen, in denen R1 für ein Methyl oder Ethyl steht, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten.

Die vorliegende Erfindung umfasst auch pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung mit der Formel I zur Anwendung insbesondere bei der Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze der Verbindung mit der Formel I sind Säureadditionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, wie z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Fumarat, Maleat, Lactat und Succinat.

Bevorzugte 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate zur Lösung der Aufgabe sind Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat und Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat sowie Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat und Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat. Das enthaltene Kristallwasser kann auch in anderen Molverhältnissen vorliegen oder gegebenenfalls auch nicht vorhanden sein.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel I kann beispielsweise durch die Syntheseroute aus obigen Druckschriften US-A-4,146,718 oder US-A-6,388,073 durchgeführt werden.

Bevorzugt wird eine Syntheseroute verwendet, welche der Syntheseroute in dem oben genannten Handbuch „The Organic Chemistry of Drug Synthesis“ (D. Lednicer und L.A. Mitscher, Wiley-Interscience; 1 edition (November 29, 1984) Vol. 3, S. 244) entnommen ist.

Die Herstellung der Salze kann in bekannter Art und Weise durch Zugabe der entsprechenden Säure zu einer methanolischen Aufschlämmung eines 2-Amino-2H-chinazolin-Derivates der Formel I erfolgen. Ebenfalls ist eine Salzbildung im Magen von Säugetieren denkbar, analog der Salzbildung von Anagrelid in US-A-6,388,073.

Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate können im wässrigen Medium in Abhängigkeit vom pH-Wert ohne Zugabe von weiteren Hilfsstoffen oder

stundenlanges Kochen unter Rückfluss zum Anagrelid zyklisieren. Durch die Zyklisierung in wässriger schwach alkalischer Lösung können bereits die erfindungsgemäßen Derivate der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, direkt ohne weiteren Syntheseaufwand als so genannte Prodrug-Verbindungen zur Anwendung insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen und Bluthochdruck bei Säugetieren und vor allem beim Menschen eingesetzt werden, da sich herausgestellt hat, dass der vorherrschende pH-Wert im Säugetier, insbesondere im Darm, von 8 - 10 zu einer *in vivo* - Zyklisierung dieser Verbindung und damit zur Bildung des Wirkstoffes Anagrelid führt. Eine Zyklisierung der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel I im stark sauren pH-Bereich, wie er beispielsweise im Magen von Säugetieren vorherrscht, wurde nur zu einem geringen Prozentsatz nachgewiesen.

Wenn der Begriff „Prodrug“ verwendet wird, bezieht er sich auf eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder auf deren pharmazeutisch verträgliche Salze, da diese eine unmittelbare Vorstufe zum Wirkstoff Anagrelid darstellen und unter den gegebenen Umständen durch Zyklisierung zu der eigentlichen, aus dem Stand der Technik bekannten Wirkstoffsubstanz Anagrelid oder eines Anagrelid-Derivates führen.

Der beschriebene Einsatz von gesundheitsschädlichen organischen Basen, wie z.B. Triethylamin oder Pyridin, zur Zyklisierung der erfindungsgemäßen Verbindung bei der Herstellung von Anagrelid entfällt. Dieses Ergebnis führt zu einer Einsparung der weiteren Syntheseschritte zur Herstellung von Anagrelid und Anagrelid-Salz und deren nachgeschaltete Aufreinigung und damit zu einer höheren Produktionsausbeute. Zusätzlich wird das Problem der Hydrolyse des Wirkstoffes in Salzform ausgeschlossen.

Das therapeutische Mittel ist ein pharmazeutisches Präparat, das als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthalten. Vorzugsweise werden diese Mittel zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, wie essentieller Thrombozythämie und Polycythämia vera (in Verbindung mit Thrombozytose), eingesetzt. Weiterhin kann das erfindungsgemäße

- Präparat zur Behandlung von Bluthochdruck und zur Bronchodilation eingesetzt werden. Entsprechende pharmazeutische Formulierungen werden aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salzen und pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen, insbesondere
- 5 Trägematerialien, Lösungsmitteln, Füllstoffen, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen und/oder Bindemitteln, in an sich bekannter Weise zubereitet bzw. hergestellt. Die Auswahl der eingesetzten festen oder flüssigen Hilfsstoffe sowie deren Mengen hängen davon ab, wie das Arzneimittel verabreicht wird.
- 10 Bevorzugte Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen, enteralen, intravenösen (i.v.) oder örtlichen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragées, Pillen, Kapseln, Pulver, Flüssigkeiten, wie Sirupe, Gele, injizierbare Flüssigkeiten, zur intravenösen Injektion usw. Weiterhin sind auch Depotformen, wie implantierbare
- 15 Zubereitungen, sowie Suppositorien geeignet. Dabei geben die einzelnen Zubereitungen die erfindungsgemäßen Derivate je nach deren Art allmählich oder die gesamte Menge in kurzer Zeit an den Körper ab.
- Zur oralen Verabreichung können Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées und Flüssigkeiten
- 20 oder andere bekannte orale Darreichungsformen als pharmazeutische Präparate eingesetzt werden. In diesem Falle können die Arzneimittel in der Weise formuliert sein, dass sie die Wirkstoffe entweder in kurzer Zeit freisetzen und an den Körper abgeben oder eine Depotwirkung aufweisen, so dass eine länger anhaltende, langsame Zufuhr von Wirkstoff zum Körper erreicht wird. Die Dosierungseinheiten können neben dem
- 25 mindestens einen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivat und/oder dessen pharmazeutisch verträglichen Salzen einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Stoffe zur Einstellung der Rheologie des Arzneimittels, oberflächenaktive Stoffe, Lösungsvermittler, Mikrokapseln, Mikropartikel, Granulate, Verdünner, Bindemittel, wie Stärke, Zucker, Sorbit und Gelatine, ferner Füllstoffe, wie
- 30 Kieselsäure und Talkum, Gleitmittel, Farbstoffe, Duftstoffe und andere Stoffe.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure,

Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- 5 Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog zu den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Dragée-hülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet
10 werden können.

Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 15 Die erfindungsgemäßen 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben dem aktiven Derivat als Bestandteile mindestens ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder mindestens eine pharmazeutisch verträgliche lipophile, oberflächenaktive
20 Substanz und/oder mindestens eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile, oberflächenaktive Substanz und/oder mindestens ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel enthält.

- Die erfindungsgemäßen Substanzen können auch in geeigneten Lösungen, wie
25 beispielsweise physiologischer Kochsalzlösung, als Infusions- oder Injektionslösung zur Anwendung kommen. Für die parenterale Applikation können die Wirkstoffe in mindestens einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler zugesetzt werden.

- 30 Zur Formulierung eines injizierbaren Präparats kann ein beliebiger flüssiger Träger verwendet werden, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen gelöst oder emulgiert sind. Diese Flüssigkeiten enthalten häufig auch Stoffe zur Regulation der Viskosität, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, Verdünner und

weitere Zusatzstoffe, mit denen die Lösung isotonisch eingestellt wird. Zusammen mit den erfindungsgemäßen Derivaten können auch andere Wirkstoffe verabreicht werden.

Ebenfalls können die erfindungsgemäßen Substanzen Hilfsstoffe enthalten, welche in wässrigen Lösungen basisch reagieren, so dass die Zyklisierung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgen kann, beispielsweise in einem Inhalationsbad oder in einer Spray-Lösung zur Bronchodilation oder in einem Depot innerhalb oder außerhalb des Körpers des Säugetieres.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate der allgemeinen Formel I wird vom behandelnden Arzt bestimmt und hängt unter anderem vom Gewicht des Patienten, der Indikation, der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Die tägliche Dosis beträgt nicht mehr als 5 mg, üblicherweise 0,5 bis 5,0 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein, insbesondere nicht die Verwendung verschiedener optional substituierter Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert. Die Temperaturen sind nicht korrigiert.

Die in den folgenden Beispielen verwendeten Ethyl- und Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-Derivate wurden jeweils beginnend mit 2,3-Dichlor-6-nitrobenzylchlorid mittels folgender dreistufiger Synthese hergestellt:

A) Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid (MW 383,1)

1. Stufe – N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinethylester-hydrochlorid (MW 343,6)

In einem 10l-Reaktionskolben wurden bei Raumtemperatur als Reaktionsmischung 818,5 g 2,3-Dichlor-6-nitrobenzylchlorid in 3700 ml Acetonitril unter Rühren vorgelegt und 724,5 g Glycerinethylester-hydrochlorid zugeben. Zu dieser Reaktionsmischung wurden unter Rühren innerhalb von 30-50 min 2415 ml Triethylamin zugetropft. Dann

wurde die Reaktionsmischung bei zirka 75°C unter Rückfluss für 2 h gekocht und die Umsetzung mittels HPLC verfolgt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt.

5 Zur Gewinnung des Reaktionsproduktes wurde die flüssige Phase vom ausgefallenen Triethylamin*HCl abgetrennt, wobei das ausgefallene Triethylamin*HCl mit zirka 1800 ml Acetonitril gewaschen wurde. Waschphase und flüssige Phase wurden vereint und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde bei zirka 5°C mit Tetrahydrofuran (THF) gewaschen. Die flüssige Phase wurde vom ausgefallenen Triethylamin*HCl abgetrennt, das ausgefallene Triethylamin*HCl mit THF
10 nachgewaschen und die vereinten organischen Phasen am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wurde in der dreifachen Gewichtsmenge Ethanol unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst und mit 5-6 N Salzsäure (in 2-Propanol) versetzt. Der Ansatz wurde auf zirka 5°C abgekühlt, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und im Trockenschrank
15 bei zirka 60°C getrocknet. Die Ausbeute des Reaktionsproduktes N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinethylester-hydrochlorid betrug 911 g (72 % d.Th. (Gew.-%)).

2. Stufe - N-(6-Amino-2,3-dichlorbenzyl)-glycinethylester-dihydrochlorid (MW 350,1)
In einem 20l-Reaktionskolben wurden bei Raumtemperatur 1048 g N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinethylester-hydrochlorid in 11980 ml Ethanol unter Rühren suspendiert
20 und 700 ml 5-6 N Salzsäure (in 2-Propanol) zugeben. Anschließend wurde die gesamte Reaktionsapparatur mit Stickstoff gespült. Zu dieser Reaktionsmischung wurden 104 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium) zugesetzt, welches zuvor in zirka 300 ml Ethanol aufgeschlämmt wurde. Nach dem Evakuieren der Reaktionsapparatur wurde
25 Wasserstoff zugeführt und die Hydrierung bei 0,3 bar durchgeführt, bis zirka 97 % des Ausgangsstoffes umgesetzt waren. Während der Hydrierung erwärmte sich die Reaktionsmischung. Die Umsetzung wurde mittels HPLC verfolgt. Anschließend wurde die noch warme Reaktionsmischung über einen auf zirka 80°C vorgewärmten Filter abgesaugt. Der Katalysator wurde mit zirka 600 ml Ethanol gewaschen. Die flüssigen
30 Phasen wurden vereint, auf 4 – 8°C unter Rühren abgekühlt. Das ausgefallene Endprodukt Dihydrochlorid wurde abgesaugt, mit 300 ml Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei zirka 60°C getrocknet. Die Ausbeute des Produktes N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinethylester-hydrochlorid betrug 726 g (68 % d.Th. (Gew.-%)).

3. Stufe - Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid
(Endprodukt)

In einem 10l-Reaktionskolben wurden bei Raumtemperatur 940 g N-(6-Amino-2,3-Dichlorbenzyl)-glycinethylester-dihydrochlorid in 4950 ml Ethanol unter Rühren
5 suspendiert und auf zirka 8°C abgekühlt. Anschließend wurden zirka 1733 ml Natriumethylat-Lösung (20 Gew-% NaOEt) langsam zugeführt und ein pH-Wert zwischen 11,2 und 11,8 eingestellt. Das entstehende Natriumchlorid wurde so lange abgesaugt bis die Reaktionsmischung klar wurde. Zu der klaren Reaktionsmischung wurden unter Rühren 2227 ml Bromcyan-Lösung (c=250 g/L in Ethanol) zugegeben.
10 Die Reaktionsmischung wurde nach Zugabe zirka 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der Umsatz zum Endprodukt mittels HPLC kontrolliert. Die Ausbeute des Endproduktes N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinethylester-hydrochlorid betrug 770 g (75 % d.Th. (Gew.-%)).

15 Zur Gewinnung des Endproduktes wurde die Reaktionsmischung auf zirka 5°C abgekühlt, das ausgefallene Endprodukt abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Anschließend wurde das Endprodukt im Trockenschrank getrocknet.

B) Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid (MW 324,6)

20 1. Stufe – N-(2,3-Dichlor-6-nitrobenzyl)-glycinmethylester-hydrochlorid (MW 329,6)
Die Reaktion wurde, wie unter A) 1. Stufe beschrieben, durchgeführt, wobei anstelle von Glycerinethylester-hydrochlorid Glycerinmethylester-hydrochlorid eingesetzt wurde. Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 903 g (73 % d.Th. (Gew.-%)).

25 2. Stufe – N-(6-Amino-2,3-dichlorbenzyl)-glycinmethylester-dihydrochlorid (MW 336,1)
Die Reaktion wurde, wie unter A) 2. Stufe beschrieben, durchgeführt, wobei anstelle von Glycerinethylester-hydrochlorid Glycerinmethylester-hydrochlorid eingesetzt wurde. Die Ausbeute des Produktes betrug 740 g (62 % d.Th. (Gew.-%)).

30 3. Stufe - Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid
(Endprodukt)

Die Reaktion wurde, wie unter A) 3. Stufe beschrieben, durchgeführt, wobei anstelle von Glycerinethylester-dihydrochlorid Glycerinmethylester-dihydrochlorid eingesetzt wurde. Zur Umsetzung wurde eine Chlorcyan-Lösung (c=145 g/L in Ethanol) verwendet,

wobei die Reaktion in einem geschlossenen Reaktionsbehälter bei Raumtemperatur durchgeführt wurde.

Die Ausbeute des Rohproduktes betrug 650 g (75 % d.Th. (Gew.-%)).

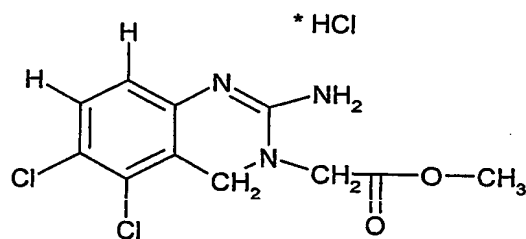
5

Vergleichsbeispiel 1

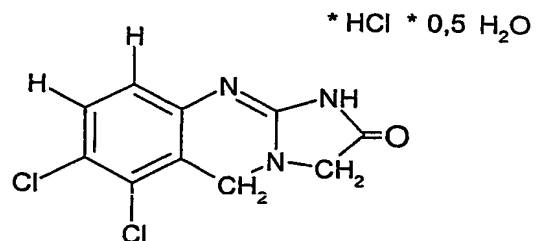
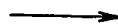
Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

10 Zu 10 ml einer wässrigen salzsauren Lösung (0,1 M HCl) wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid (Analyse UV-Maxima 217, 262 nm; MW 324,59; Smp. >250 °C), entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 9,6 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

15



Prodrug



Anagrelid-Hydrochlorid

20

Vergleichsbeispiel 2

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

25 Zu 10 ml pH-neutralem Wasser wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid (MW 324,59), entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 58 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

30

Beispiel 1

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

5 Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (0,1 M NaOH) wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

10

Beispiel 2

Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat

15 Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit zwei Kohlenstoff-Atomen, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

20

Beispiel 3

25 Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat

30 Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit einem Kohlenstoff-Atom, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-

30

Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Beispiel 4

5 Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid

10 Zu 10 ml einer wässrigen basischen Lösung (15g Natriumhydrogencarbonat in 1l Wasser) wurden zur Zyklisierung 0,3 mmol des Anagrelid - Prodrugs Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid (Analyse UV-Maxima 204, 216, 262 nm; Smp. 291-293), entsprechend der allgemeinen Formel I, worin R1 eine Alkylgruppe mit zwei Kohlenstoff-Atomen, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten, bei 37°C unter leichtem Rühren zugegeben. Diese basische Lösung wurde so gewählt, dass sie einer üblichen Versuchsanordnung zur Simulation des Darmsaft-Milieus (pH-Wert zwischen 8 und 10) entspricht. Nach einer 15 Stunde waren 100 % des Prodrugs zu Anagrelid umgesetzt.

Beispiel 5 - *In vivo* Versuch

Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

20 Im folgenden Beispiel wurde im Gegensatz zu den Beispielen 1-4 das Anagrelid-Prodrug Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid in verschiedenen Konzentrationen im Tierversuch (in vivo) an 6 Ratten hinsichtlich der Absorption und des Blutspiegelverlaufs des gebildeten Anagrelids nach einmaliger oraler Gabe untersucht.

25 Dazu wurde das Prodrug in destilliertem Wasser gelöst und den Versuchstieren (jeweils im Doppelversuch) mittels Magensonde oral verabreicht. Die Pharmakokinetik wurde durch Blutentnahme aus dem retroorbitalen Venenplexus 1, 2, 4 und 8 Stunden nach der Substanzverabreichung ermittelt. Dazu wurden die Konzentrationen von Anagrelid 30 und seiner Abbauprodukte in den Blutproben mittels HPLC-MS bestimmt. Die Ergebnisse sind in folgender Tab. 1 gezeigt.

Tab. 1 Konzentration des Anagrelids und seiner Abbauprodukte im Blut von Ratten, gebildet aus dem Anagrelid-Prodrug Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid

Lfd. Nr.	Versuchstier	Dosis Prodrug [mg/kg]	Zeit [h]	Anagrelid [ng/ml]	Anagrelid-Abbauprodukte [ng/ml]
1	11	1	1	88,7	u.N.
2			2	u.N.	u.N.
3			4	u.N.	u.N.
4			8	u.N.	u.N.
5	12	1	1	81,7	u.N.
6			2	u.N.	u.N.
7			4	u.N.	u.N.
8			8	u.N.	u.N.
9	21	3	1	684,7	u.N.
10			2	513,6	u.N.
11			4	127,2	u.N.
12			8	u.N.	u.N.
13	22	3	1	710,3	u.N.
14			2	483,8	u.N.
15			4	153,5	u.N.
16			8	u.N.	u.N.
17	31	10	1	4176,2	44,9
18			2	4051,0	u.N.
19			4	1828,2	u.N.
20			8	514,4	u.N.
21	32	10	1	6079,1	41,2
22			2	5859,2	u.N.
23			4	4023,6	53,5
24			8	1918,3	61,3

5 u.N. – Wert lag unterhalb der Nachweisgrenze von 40 ng/ml.

Die Ergebnisse zeigen, dass Anagrelid in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration des Prodrugs nach Verabreichung schnell im Körper der Tiere gebildet wird und anschließend im Blut der Tiere nachweisbar ist. Die Konzentrationsverläufe des gebildeten Anagrelids und die Bildung typischer Abbauprodukte zeigen, dass das

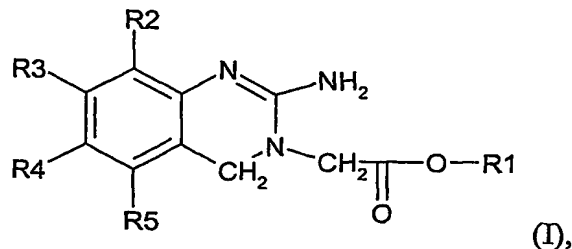
10

gebildete Anagrelid auch metabolisiert wird. Bei höheren Ausgangskonzentrationen des Prodrugs können auch typische Abbauprodukte des Anagrelids nachgewiesen werden. Das Auftreten von Anagrelid und Anagrelid-Abbauprodukten im Blut zeigt, dass Anagrelid-Prodrug geeignet ist, als Vorstufe des Anagrelids eingesetzt zu werden. Die
5 *in vivo* Versuche stützen dabei die Ergebnisse der Beispiele 1-4.

Alle offenbaren Merkmale sowie Kombinationen der offenbaren Merkmale sind Gegenstand der Erfindung, soweit diese nicht ausdrücklich als bekannt bezeichnet
10 werden. Selbstverständlich sind die vorstehende Beschreibung und die vorstehenden Beispiele veranschaulichend und nicht beschränkend. Viele Ausführungsformen sind für den Fachmann beim Nachprüfen der vorstehenden Beschreibung und der Beispiele erkennbar. Der Schutzbereich der Erfindung sollte deshalb nicht mit Bezug auf die vorstehende Beschreibung und die vorstehenden Beispiele festgelegt werden, sondern
15 stattdessen mit Bezug auf die nachfolgenden Patentansprüche, zusammen mit dem vollen Schutzbereich von Äquivalenten, die derartige Patentansprüche ebenfalls abdecken. Sofern in dieser Anmeldung Aufsätze, wissenschaftliche Artikel, Patente und Patentanmeldungen genannt sind, wird deren Offenbarung hiermit ausdrücklich in die vorliegende Beschreibung aufgenommen.

Ansprüche

1. Verwendung von 2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten der allgemeinen chemischen Formel I

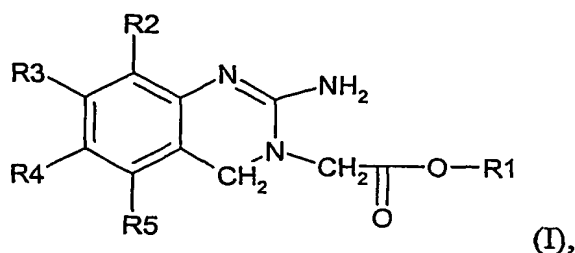


worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten, sowie von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilatation bei Säugetieren.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Reste von R2, R3, R4 und R5 jeweils Chlor-Atome bedeuten.
3. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R1 für Methyl oder Ethyl steht, R2 und R3 jeweils ein Wasserstoff-Atom und R4 und R5 jeweils ein Chlor-Atom bedeuten.
4. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutisch verträglichen Salze ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Fumarat, Maleat, Lactat und Succinat.
5. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, Methyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat, Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-

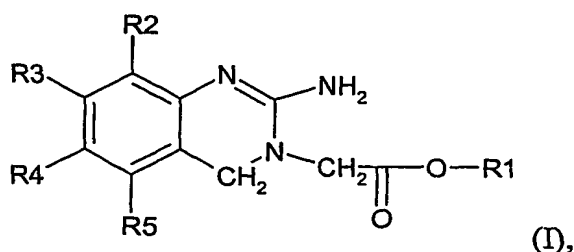
chinazolin-3-yl)-acetat-hydrochlorid-hemihydrat, und Ethyl-(2-amino-5,6-dichlor-3,4-dihydro-2H-chinazolin-3-yl)-acetat-hydrobromid-hemihydrat.

6. Verwendung von 2-Amino-2H-chinazolin-Derivaten der allgemeinen chemischen Formel I



worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten und von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation bei Säugetieren.

7. Verwendung eines pharmazeutischen Präparates, enthaltend mindestens ein Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend 2-Amino-2H-chinazolin-Derivate der allgemeinen chemischen Formel I



worin R1 eine Alkylgruppe mit 1 – 5 Kohlenstoff-Atomen und R2, R3, R4 und R5 unabhängig voneinander jeweils ein Chlor- oder Wasserstoff-Atom bedeuten und von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff, zur Behandlung von myeloproliferativen Erkrankungen, Bluthochdruck und zur Bronchodilation bei Säugetieren.

8. Verwendung des pharmazeutisches Präparates nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffe in wässrigem Medium basisch reagiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP2004/000054

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/84

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/40196 A (LANG PHILIP CHARLES ;ROBERTS LAB INC (US)) 7 June 2001 (2001-06-07) page 3, line 34 -page 4, line 1	1-8
A	US 4 146 718 A (PARTYKA RICHARD A ET AL) 27 March 1979 (1979-03-27) cited in the application column 3, line 28 - line 35	1-8
A	US 3 932 407 A (BEVERUNG JR WARREN NEIL ET AL) 13 January 1976 (1976-01-13) cited in the application the whole document	1-8
A	US 6 388 073 B1 (ROTH MICHAEL JOSEPH ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14) the whole document	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2004

Date of mailing of the international search report

11/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zellner, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000054

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0140196	A	07-06-2001	US 6194420 B1 AU 1538101 A CA 2392630 A1 WO 0140196 A1	27-02-2001 12-06-2001 07-06-2001 07-06-2001
US 4146718	A	27-03-1979	AU 527748 B2 AU 4588979 A BE 875475 A1 CA 1109067 A1 CA 1137474 A2 CH 639079 A5 DE 2914494 A1 DK 76782 A ,B, DK 144779 A ,B, DK 316686 A ,B, FI 791125 A ,B, FI 830150 A ,B, FR 2422649 A1 GB 2018765 A ,B GR 72937 A1 HU 187562 B HU 179424 B IE 48150 B1 JP 1607560 C JP 2033035 B JP 54135794 A JP 2022276 A JP 3012066 B NL 7902825 A ,B, SE 445217 B SE 7903198 A SE 454990 B SE 8404061 A SU 1120923 A3 YU 83079 A1 ZA 7901727 A	24-03-1983 18-10-1979 10-10-1979 15-09-1981 14-12-1982 31-10-1983 18-10-1979 22-02-1982 11-10-1979 03-07-1986 11-10-1979 17-01-1983 09-11-1979 24-10-1979 13-01-1984 28-01-1986 28-10-1982 17-10-1984 13-06-1991 25-07-1990 22-10-1979 25-01-1990 19-02-1991 12-10-1979 09-06-1986 11-10-1979 13-06-1988 10-08-1984 23-10-1984 31-12-1983 28-05-1980
US 3932407	A	13-01-1976	US RE31617 E	26-06-1984
US 6388073	B1	14-05-2002	AU 7267501 A CA 2417001 A1 EP 1373268 A2 WO 0208228 A2 US 2003060630 A1	05-02-2002 31-01-2002 02-01-2004 31-01-2002 27-03-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/000054

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D239/84		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/40196 A (LANG PHILIP CHARLES ;ROBERTS LAB INC (US)) 7. Juni 2001 (2001-06-07) Seite 3, Zeile 34 -Seite 4, Zeile 1 ----	1-8
A	US 4 146 718 A (PARTYKA RICHARD A ET AL) 27. März 1979 (1979-03-27) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 28 - Zeile 35 ----	1-8
A	US 3 932 407 A (BEVERUNG JR WARREN NEIL ET AL) 13. Januar 1976 (1976-01-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-8
A	US 6 388 073 B1 (ROTH MICHAEL JOSEPH ET AL) 14. Mai 2002 (2002-05-14) das ganze Dokument -----	1-8
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *S* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 30. April 2004		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 11/05/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Zellner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000054

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0140196	A	07-06-2001	US 6194420 B1	27-02-2001
			AU 1538101 A	12-06-2001
			CA 2392630 A1	07-06-2001
			WO 0140196 A1	07-06-2001
US 4146718	A	27-03-1979	AU 527748 B2	24-03-1983
			AU 4588979 A	18-10-1979
			BE 875475 A1	10-10-1979
			CA 1109067 A1	15-09-1981
			CA 1137474 A2	14-12-1982
			CH 639079 A5	31-10-1983
			DE 2914494 A1	18-10-1979
			DK 76782 A ,B,	22-02-1982
			DK 144779 A ,B,	11-10-1979
			DK 316686 A ,B,	03-07-1986
			FI 791125 A ,B,	11-10-1979
			FI 830150 A ,B,	17-01-1983
			FR 2422649 A1	09-11-1979
			GB 2018765 A ,B	24-10-1979
			GR 72937 A1	13-01-1984
			HU 187562 B	28-01-1986
			HU 179424 B	28-10-1982
			IE 48150 B1	17-10-1984
			JP 1607560 C	13-06-1991
			JP 2033035 B	25-07-1990
			JP 54135794 A	22-10-1979
			JP 2022276 A	25-01-1990
			JP 3012066 B	19-02-1991
			NL 7902825 A ,B,	12-10-1979
			SE 445217 B	09-06-1986
			SE 7903198 A	11-10-1979
			SE 454990 B	13-06-1988
			SE 8404061 A	10-08-1984
			SU 1120923 A3	23-10-1984
			YU 83079 A1	31-12-1983
			ZA 7901727 A	28-05-1980
US 3932407	A	13-01-1976	US RE31617 E	26-06-1984
US 6388073	B1	14-05-2002	AU 7267501 A	05-02-2002
			CA 2417001 A1	31-01-2002
			EP 1373268 A2	02-01-2004
			WO 0208228 A2	31-01-2002
			US 2003060630 A1	27-03-2003